

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N

660

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

Rogé ZÉHÉNI

Né le 25 octobre 1909, à Toula (Liban).

**Contribution à l'étude
du mode d'action toxique et thérapeutique
de certains venins**

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(*Mention Médecine*)

PAR

Rogé ZÉHÉNI

Né le 25 octobre 1909, à Toula (Liban).

Contribution à l'étude
du mode d'action toxique et thérapeutique
de certains venins

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		N...
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBE.
		LEREBOUTLET.
		NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance		H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants		GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux		CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses		GOSSET.
		GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale		LENORMANT.
		TERRIEN.
Clinique ophtalmologique		MARION.
Clinique urologique		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
Clinique d'accouchements		LÉVY-SOLAL.
		MOCQUOT.
Clinique gynécologique		OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale		LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Maurice VILLARET.
Clinique propédeutique		BEZANCON.
Clinique de la Tuberculose		MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		LAUBRY.
Clinique cardiologie		CROUZON.
Clinique d'Assistance médico-sociale		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANCON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE .. Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCOQ.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547527_0049

A MA MERE

A MON PERE

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Nous apprécions le grand honneur que nous fait M. le Professeur Loeper en acceptant la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A MON COUSIN LE DOCTEUR ZEHENI

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour son aide précieuse et ses bons conseils qu'il a bien voulu me prodiguer.

INTRODUCTION

L'organisme animal, comme du reste l'organisme des végétaux, élabore un certain nombre de substances ayant des propriétés physiologiques, pharmacologiques ou toxiques. Selon la signification qu'on leur attribue, on appelle ces substances des hormones, des vitamines, des toxines, des venins, etc. D'un point de vue purement biologique, exempt de tout finalisme, il n'y a en effet que des différences minimales entre ces substances qui ont pourtant un rôle physiologique si différent les unes des autres.

Si les mammifères et l'homme possédaient des appareils d'inoculation de certaines des substances que leurs glandes élaborent, ces dernières pourraient être considérées comme des venins. D'autre part, il n'est nullement certain que beaucoup de substances considérées comme des venins ne jouent pas chez les animaux qui les élaborent un rôle hormonal.

Il y a cependant une propriété des venins qui les distingue d'une façon fondamentale des hormones, c'est leur pouvoir immunisant. Cette propriété fait des venins des substances d'origine animale extrêmement voisines des toxines microbiennes et végétales.

Si l'on abandonne le point de vue purement biologique, la notion de venin prend évidemment une si-

gnification bien précise. Dans certains pays, comme aux Indes britanniques, une moyenne de 20.000 morts sont dues par an, à des morsures de serpent. Au Brésil, dans le seul état de Sao Paulo, la mortalité annuelle par les serpents est aux environs de 5.000.

On comprend que dans ces conditions, la notion de venin ne peut guère être envisagée d'un point de vue tout à fait désintéressé.

Nous nous sommes attachés dans ce travail à l'étude d'un mécanisme particulier de l'action des venins. Ce mécanisme n'explique pas l'action de tous les venins ni même toutes les actions de certains venins. Il est cependant intéressant à étudier car ce mécanisme explique certaines susceptibilités individuelles et car il explique surtout presque toutes les applications thérapeutiques des venins.

On sait en effet que « comme un correctif légitime de la pullulation des serpents venimeux », comme dit Mme PHISALIX, les venins ont trouvé un certain nombre d'applications thérapeutiques. Les venins de certains serpents, surtout celui du cobra, le venin d'abeille sont utilisés aujourd'hui avec succès dans un assez grand nombre de cas. Or, le mécanisme d'action dont l'étude fait l'objet de ce travail semble très bien rendre compte des propriétés thérapeutiques de ces venins.

Le plan de notre travail est le suivant :

I Syndrome toxique local des venins.

II. Syndrome toxique général des venins.

III. Actions physiologiques.

IV. Emploi thérapeutique des venins.

V. Présence de substances histaminoïdes dans les venins.

VI. Mise en liberté de substances histaminoïdes par les venins.

VII. Considérations thérapeutiques.

CHAPITRE I.

SYNDROME TOXIQUE LOCAL DES VENINS

Il est certain que chaque catégorie de venins possède des propriétés physiologiques, pathologiques, chimiques, etc. qui lui sont personnelles. Aussi, lorsque nous parlons d'un syndrome toxique local et d'un syndrome toxique général, nous n'envisagerons que les phénomènes qui paraissent communs à la plupart sinon à la presque totalité des venins.

De tels phénomènes communs existent incontestablement et justifient l'hypothèse selon laquelle la majorité des venins contiennent une substance active analogue ou agissent tout au moins par des mécanismes extrêmement voisins.

Lorsqu'on lit la description des lésions locales déterminées par les piqûres d'insectes venimeux, par les morsures de serpent et par n'importe quel mode d'inoculation de venins, on est surpris de constater que la peau présente toujours un aspect à peu près identique à l'endroit de l'élimination. Voici quelques exemples :

La piqûre des scorpions s'accompagne, selon JOYEUX, d'une douleur vive, avec érythème et tumé-

faction locale. La piqure des abeilles s'accompagne de phénomènes exactement superposables. Il se produit dans la région piquée un œdème de la peau, entouré d'une zone d'érythème diffus; le tout est extrêmement douloureux. La piqure des scolopendres provoque une enflure considérable qui est douloureuse, rouge et chaude.

Dans certains cas plus sérieux, ainsi que cela se produit par morsure de serpent ou par piqure d'insectes chez les sujets prédisposés, les mêmes phénomènes sont constatés, mais au centre de la lésion apparaît une petite tache noire qui devient vite une escarre qui ne tardera pas à s'éliminer.

Dans d'autres cas, on retrouve bien les mêmes éléments que précédemment, mais la peau présente par endroits des taches livides dues à la présence de petites suffusions hémorragiques produites par l'action du venin. Tel est souvent le cas à la suite des morsures de vipère. D'après PHISALIX l'œdème hémorragique est caractéristique de la morsure des Vipéridés.

Il existe des venins qui déterminent des lésions urticariennes. Tel est le cas chez les individus ayant subi le contact des méduses ou d'autres coelentérés. SCHREIBER, en 1933, puis WEISSMANN-NETTER, ont publié des observations intéressantes à cet égard. Les lésions locales urticariennes ont été également signalées à la suite de la piqure de certaines araignées vénémeuses (RAVINA et LYONJ.

Quelle que soit l'aspect des lésions, leur étendue varie beaucoup et cette étendue semble être proportion-

nelle à la gravité de l'envenimation. L'extension est due en effet à la diffusion du venin dans les espaces intercellulaires. Si la toxine est assez abondante pour diffuser loin, c'est que sa quantité peut également déterminer des phénomènes généraux par diffusion sanguine.

Ce qu'on peut retenir de l'aspect des lésions locales déterminées par les venins, c'est qu'il peut se présenter sous quatre formes principales :

- a) élément inflammatoire avec douleur, rougeur, chaleur et œdème;
- b) adjonction d'un élément hémorragique;
- c) formation d'une nécrose;
- d) survenue de papules urticariennes.

Nous verrons par la suite que chacune de ces quatre catégories de lésions peut s'expliquer par un même mécanisme.

CHAPITRE II.

SYNDROME TOXIQUE GENERAL DES VENINS

La pénétration des venins dans la circulation générale par résorption au niveau de la plaie d'inoculation donne lieu à des phénomènes toxiques généraux. Certes, ceux-ci sont beaucoup plus variés que les lésions locales. Il nous semble néanmoins qu'on peut trouver un certain nombre d'éléments communs à toutes les intoxications par les venins. L'existence de tels éléments nous servira d'argument en faveur de la théorie que nous allons exposer plus loin.

Les piqûres des insectes, des myriapodes ou des aranéides qui ne sont qu'exceptionnellement mortelles donnent cependant parfois lieu à des accidents généraux impressionnants. Ces accidents sont avant tout caractérisés par un collapsus cardio-vasculaire, des vomissements, de la diarrhée, de l'oligurie, etc., réalisant en somme un tableau de choc.

Dans les cas graves, comme dans celui des morsures de serpent, le tableau de choc grave est souvent masqué par des manifestations de curarisation, de destruction globulaire, d'hypercoagulabilité sanguine, etc. Néanmoins, même dans l'envenimation

par le cobra, le crotale ou d'autres serpents agissant sur le système nerveux d'une façon élective, les symptômes de choc peuvent être mis en évidence. Il existe en effet de l'hypotension (mise généralement sur le compte d'une paralysie du centre vasomoteur, de l'œdème généralisé, de la tendance aux syncopes répétées, un pouls très rapide, des vomissements, de la diarrhée souvent sanglante, etc.

INGRAM et MUSGRAVE ont insisté, en 1933, sur le syndrome clinique déterminé par les piqûres de certaines araignées d'Australie (*Atrax robustas* et *Atrax formidabilis*). Les auteurs ont montré que la piqûre de ces araignées déterminait souvent de l'œdème aigu du poumon qui est généralement responsable de la mort des individus piqués.

Les lésions pulmonaires des sujets mordus par les vipères ont été étudiées par VIAUD, GRAND et MARAIS. Ces auteurs ont décrit des pneumopathies d'allure assez mal déterminée qui emportaient les malades que l'on croyait sauvés. C'est à l'autopsie des malades morts de morsures de serpents que l'on trouve constamment des lésions œdémateuses et hémorragiques des poumons. Ces lésions existent non seulement pour le venin de vipère, mais aussi pour d'autres serpents. Elles peuvent aller depuis la congestion avec poumon gorgé de sang, jusqu'à des infiltrations hémorragiques diffuses et de l'œdème avec bronches remplies d'un liquide spumeux.

L'infiltration œdémateuse et la suffusion hémorragique ont été constatées également dans d'autres or-

ganes, surtout dans les reins et souvent aussi dans les masses musculaires striées.

On attribue généralement ces lésions aux altérations sanguines : incoagulabilité, hémolyse. Or, il semble bien que les modifications sanguines n'y sont pour rien dans la production d'hémorragies intra-parenchymateuses (PHISALIX). On constate en effet les mêmes lésions dans les cas où le sang est rendu hypercoagulable (DABOÏA) et dans ceux où il devient incoagulable (Cobra, Vipère).

Il est donc nécessaire d'admettre que les lésions hémorragiques et œdémateuses sont dues à l'action d'un corps qui agit en augmentant la perméabilité de la paroi vasculaire, indépendamment de tout effet sur la coagulation. Nous verrons qu'une même substance peut expliquer la production de ces lésions, ainsi que la survenue de l'état de choc.

CHAPITRE III.

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

Mieux que par l'observation des cas humains, l'injection du venin aux différents animaux de laboratoire nous renseigne sur le mécanisme exact de l'action de ceux-ci. Une telle étude a été faite pour la plupart des venins actuellement connus et l'existence de nombreux travaux sur la question facilite le travail. Dans l'important travail de M^{me} PHISALIX, on trouve l'action expérimentale de tous les venins sur les divers animaux. Presque tous les exemples que nous relatons ici ont été empruntés à ce travail fondamental.

Tous les venins actuellement connus (à la seule exception de celui extrait des glandes parotoïdes du crapaud produit chez le chien et chez le lapin une baisse de la tension artérielle. Le mécanisme de cette hypotension a été étudié par KAUFMANN sur le venin de vipère et par GAUTRELET et HALPERN et WURMSER et KORESSIOS sur le venin de cobra.

KAUFMANN a examiné les diverses hypothèses soulevées sur le mode de production de l'hypotension. Il a dû rejeter la théorie selon laquelle l'hypotension

serait d'origine centrale par paralysie du centre vasomoteur. Cet auteur a constaté en effet que les chiens qui ont reçu de fortes doses de venin de vipère sont encore capables de faire de l'hypertension par voie réflexe (excitation du bout central des divers nerfs, en particulier du splanchnique) et même de l'hypertension par asphyxie. Ces faits montrent que l'appareil nerveux vasomoteur des animaux envenimés est encore capable de réagir.

On a dû abandonner aussi le mécanisme réflexe de l'hypotension. Certains auteurs pensaient en effet que l'hypotension était secondaire aux lésions hémorragiques produites par le venin ? Les lésions agiraient en excitant certains nerfs sensibles viscéraux, nerf de Cyon ou nerf sino-carotidien de Hering, et c'est cette excitation qui déterminerait l'hypotension. KAUFMANN, en sectionnant les divers nerfs, a montré que l'hypotension se produit sans l'intervention d'aucun élément nerveux et a abouti à l'hypothèse qu'il s'agit d'une action directe du venin sur les vaisseaux.

Les expériences effectuées avec le venin de cobra par GAUTRELET et HALPERN sur le chien et par WURMSER et KORESSIOS sur le lapin aboutissent aux mêmes conclusions. L'action du venin ne se fait pas par l'intermédiaire du pneumogastrique ni par celui des nerfs dépresseurs. L'hypotension n'est pas empêchée par l'atropine. Tel est également le résultat des travaux de BEERENS et GUYPERS.

Tout semble donc indiquer que le mécanisme principal de l'hypotension est une vasodilatation aiguë

des capillaires. Les lésions congestives et hémorragiques constatées au niveau du tube digestif, du poumon, du foie, des reins, etc. témoignent de l'extrême intensité de cette vasodilatation.

LANGER a étudié l'action du venin d'abeille sur les divers animaux, lorsqu'on l'injecte par la voie intra-veineuse. Ce venin détermine également de l'hypotension qui, lorsqu'elle est très marquée, détermine des lésions hémorragiques graves et étendues du tube digestif et du poumon.

Les venins des coelentérés ont donné lieu à un grand nombre de travaux, étant donné leur pouvoir anaphylactisant. On sait que le phénomène de l'anaphylaxie a été découvert par RICHET et PORTIER, sur des substances extraites des actinies. Les travaux de ces auteurs, ainsi que ceux de DUJARRIC de la RIVIÈRE ont montré que la substance toxique extraite des tentacules d'Actinies, de Méduses, etc. déterminent chez le chien de l'hypotension, de la diarrhée, de la dyspnée et très souvent de l'œdème aigu du poumon. A l'autopsie de ces animaux, on trouve dans tous les viscères, et en particulier dans le tube digestif, le foie, les reins les poumons, des lésions congestives, œdémateuses et hémorragiques. Aussi, ces substances sont-elles appelées des congestines.

Il est intéressant de constater, au point de vue de la théorie que nous défendons, qu'il existe des différences notables dans l'action des venins sur les diverses espèces animales. Ainsi, la souris et le rat, aussi sensibles aux actions nerveuses et sanguines des ve-

nins que les autres animaux, ne présentent jamais de réactions inflammatoires locales ni les modifications vasomotrices qui sont constantes dans les autres espèces. De même les lésions hémorragiques et œdémateuses dont nous avons vu la fréquence et l'extension, sont absentes ou réduites au minimum chez ces petits rongeurs. Nous reviendrons plus loin sur l'importance de ce fait.

CHAPITRE IV.

EMPLOI THERAPEUTIQUE DES VENINS

L'emploi thérapeutique des venins remonte à la plus haute antiquité. Les animaux venimeux, redoutés et auréolés du prestige d'un pouvoir qui paraissait mystérieux, faisaient une très forte impression sur l'imagination populaire. Il est vraisemblable que les premières indications des venins furent fixées par un principe homéopathique qui est assurément l'un des plus anciens de la médecine. On essayait de guérir par le venin les maladies dont les symptômes ressemblaient le plus à ceux de l'intoxication par ledit venin. Ainsi, les Egyptiens utilisèrent la chair de la vipère contre l'éléphantiasis. Cette indication se comprend assez bien lorsqu'on se représente l'énorme œdème que peut parfois déterminer la morsure de ce serpent.

Les divers extraits des serpents venimeux furent utilisés en thérapeutique jusqu'à une époque relativement récente. La médecine du siècle de Louis XIV avait une grande prédilection pour la thérapeutique par les vipères et dans une de ses lettres Mme de Sévigné vante les bienfaits de cette médication. La Thé-

riague, le Bezoard, tous ces remèdes universels de la médecine ancienne contenaient de la graisse de serpent. Il en est de même de la poudre d'abeille et de guêpe, de la macération de fourmis, etc. La graisse de vipère faisait partie des premières formules de l'amplâtre de Vigo, couramment utilisé encore aujourd'hui.

Une des premières tentatives modernes d'utilisation du venin de serpent était la tentative de CAROL, en 1931, de guérir la rage par la morsure de vipère. Cette tentative a échoué. Cependant, les recherches modernes de CALMETTE ont montré que le venin de cobra confère aux animaux (aux doses vaccinales) une résistance vis-à-vis du virus rabique. Cependant, cette vaccination est inopérante sur la rage déclarée.

Nous n'insistons pas ici sur l'emploi des venins en tant que vaccins contre leur propre action. Une telle vaccination est pratiquée depuis des temps immémoriaux dans certains pays comme le Mexique.

Pendant le siècle dernier et au début du XX^e siècle, on a tenté diverses utilisations des venins. DESMARTIS, en 1855, prétend avoir guéri des individus atteints de choléra en les faisant piquer par des scorpions. Ce même auteur préconise les piqûres de guêpe contre le rhumatisme. Ce traitement a été préconisé en 1903 par TERC. L'auteur a traité plus de cinq cents cas de rhumatisme articulaire aigu par les piqûres d'abeilles. Pour traiter la crise rhumatismale l'auteur fait piquer le malade au voisinage des articulations atteintes. Le nombre des abeilles qui piquent est aug-

menté progressivement jusqu'à 70 dans la même séance. A la suite de chaque séance les douleurs diminueraient, mais la guérison complète nécessite un assez grand nombre de séances.

Bien que, d'après TERC, seul le rhumatisme articulaire aigu puisse bénéficier de ce traitement, plus récemment PERRIN et CUÉNOT ont obtenu à l'aide de venin d'abeille quelques bons résultats dans le rhumatisme chronique, la sciatique, le lumbago, etc. Ces auteurs utilisent soit la piqûre d'abeille, soit les injections intradermiques de venin. Le premier procédé aurait l'inconvénient d'exposer à des accidents infectieux locaux car la piqûre d'abeille est septique. Il est néanmoins beaucoup moins coûteux que l'emploi du venin. Le nombre des piqûres est augmenté à chaque séances jusqu'à 5. La limite de tolérance du sujet est indiquée par l'apparition de lipothymies, de vomissements et de la diarrhée. A ce moment-là, on ne doit plus augmenter le nombre des piqûres. Sur 19 cas ainsi traités, les auteurs ont observé un grand nombre de bons résultats.. Ils insistent surtout sur la diminution ou même la disparition des douleurs.

Les venins d'abeilles et de vipère ont été tentés dans le traitement de la lèpre, avec des résultats qui auraient été parfois encourageants (PHISALIX).

Se basant sur un principe exact, AMEDEN a préconisé le traitement du tétanos et de l'intoxication strychnique par le venin de crotale. Les résultats ont été nuls.

Depuis 1933, le traitement par les venins de serpent

a eu un regain d'actualité. L'emploi du venin de cobra a été préconisé dans le cancer, dans les algies, dans certaines hémorragies et dans l'hypertension artérielle.

Nous n'insistons pas ici sur l'action du venin de cobra dans le cancer. Certaines expériences de CALMETTE ont autorisé à un moment donné de très grands espoirs, mais ceux-ci ne se sont pas réalisés.

Par contre, l'action antalgique du venin de cobra paraît démontrée par une vaste expérimentation thérapeutique due à MONELAESSER, à TAGUET, à LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. Ces auteurs sont d'accord pour admettre que le venin de cobra exerce une influence très favorable sur les algies cancéreuses, les névralgies faciales et les névralgies tabétiques, du type des douleurs fulgurantes ou térébrantes. KORESSIOS signale que les fortes doses de venin, pratiquées d'emblée, déterminent, au lieu de la sédation des douleurs, une crise douloureuse violente. Nous retenons ce fait pour l'utiliser par la suite comme argument en faveur de notre conception.

L'action des venins de serpent dans certaines hémorragies utérines est utilisée depuis longtemps par les homéopathes (LACHESIS). Elle a été expérimentée par PICK et GOLDBERGER qui ont eu recours au venin d'Ancistrodon piscivorus et auraient obtenu de très bons résultats.

Quant à l'action dans l'hypertension artérielle et dans certains cas de spasme vasculaire, elle est basée sur l'effet hypotenseur du venin. BOUCHÉ et HUSTIN

donnent quelques très bons résultats dans l'épilepsie et dans la migraine. KORESSIOS signale des résultats intéressants dans des cas d'œdème chronique dû à des compressions vasculaires.

Tels sont les principaux cas dans lesquels le traitement par le venin a donné des résultats. Nous allons, au cours des chapîtres suivants tenter de déterminer le mode d'action thérapeutique des venins dans ces cas.

CHAPITRE V.

PRESENCE DE SUBSTANCES HISTAMINOIDES DANS LES VENINS

Les venins sont des produits extrêmement complexes dans lesquels on a tenté de dissocier de nombreux effets, chacun étant déterminé par une substance distincte. En soumettant les venins à des actions physiques ou chimiques, on a réussi à en détruire certains constituants, tout en conservant d'autres.

Ainsi, dans le venin d'abeille, PHISALIX distingue au moins trois substances :

a) un corps phlogogène seul actif chez l'homme dans les conditions habituelles;

b) un agent convulsivant détruit par le chauffage à 100° pendant trente minutes;

c) un poison stupéfiant.

Dans les venins de serpent le nombre des corps actifs est encore plus élevé et PHISALIX arrive à différencier les substances suivantes :

a) Neurotoxines. Elles déterminent de véritables lésions du tissu nerveux aboutissant à une dégénérescence rapide de certains éléments. Au point de vue

fonctionnel, l'action de ces neurotoxines est tantôt curarisante, tantôt au contraire strychnisante et convulsivante.

b) Cytolysines. Elles auraient une action destructrice sur certaines cellules parenchymateuses et surtout sur l'endothélium vasculaire. Nous reviendrons sur ces substances au chapitre suivant.

c) Hémorragines. Ces substances, surtout abondantes dans le venin de crotale (FLEXNER et NOGUCHI) serait responsable des lésions hémorragiques. WEIR-MITCHELL les assimile à des substances protéiques.

d) Hémolysines et agglutinines.

e) Substances coagulantes et anticoagulantes.

Notons que les travaux concernant les divers constituants des venins ont été faits d'un point de vue immunologique. On a en effet constaté que des sérums préparés par le sang des animaux qui ont été préparés par des neurotoxines seules, ne protègent pas contre les cytolysines et les hémorragines et inversement.

En dehors du cas des myriapodes chez lesquels on a constaté qu'une quinone était le principe actif du venin, on n'a décelé jusqu'ici aucune substance chimiquement définie dans les venins.

Des recherches récentes, dues à des auteurs japonais ont donc un intérêt incontestable car elles aboutissent à l'identification, dans le venin d'une substance chimiquement définie et dont les propriétés pharmacologiques correspondent à celles du venin. Cette substance est l'histamine.

On sait en effet que l'histamine est une amine de composition chimique relativement simple (β -imidazol-éthylamine) qui se trouve très répandue dans tous les tissus animaux. Au point de vue pharmacologique, l'histamine détermine une hypotension très marquée, due à une vasodilatation portant surtout sur les capillaires du système splanchnique. L'histamine augmente aussi la perméabilité capillaire et peut ainsi donner naissance à des infiltrations hémorragiques et à des œdèmes. L'intoxication par de fortes doses d'histamine se caractérise par un choc (le choc dit histaminique) qui peut s'accompagner de lésions hémorragiques dans le tube digestif. Injectée à des animaux, l'histamine donne souvent lieu à de l'œdème aigu du poumon.

Toutes ces propriétés de l'histamine, ainsi que d'autres encore (voir FELDBERG et SCHILF) correspondent assez bien aux actions générales des venins. L'histamine ne peut expliquer les actions neurotoxiques, hémolytiques, coagulantes, anticoagulantes, etc. des venins, mais celles-ci varient avec chaque catégorie d'entre elles. Seuls leurs effets hypotensifs, œdématisants ou hémorragiques sont généraux à presque tous.

Localement, l'histamine détermine le phénomène bien connu, décrit par LEWIS, et caractérisé par de l'œdème et de l'érythème. A des doses plus fortes, on peut constater des suffusions hémorragiques et de la nécrose.

En somme, l'histamine détermine des phénomènes

généraux caractérisés par un état de choc et des phénomènes locaux pouvant aller de l'urticaire à la nécrose. Or, nous avons vu plus haut que tels sont précisément les effets des venins.

*
**

NAGAMITU a montré en 1935 que le venin d'abeille contient deux substances différentes, facilement dissociables par l'électrodialyse. La première substance est un agent hémolytique de composition inconnue sur laquelle nous n'insistons pas. La seconde présente une série de propriétés qui permettent d'affirmer qu'elle est sinon identique du moins extrêmement voisine de l'histamine. Cette substance est, en effet, détruite par l'histaminase, diastase spécifique qui détermine la désagrégation de l'histamine et qui n'attaque aucun autre corps actuellement connu. Au point de vue pharmacologique, le venin d'abeille détermine chez le chien et chez le chat une hypotension artérielle, comme l'histamine. Il fait contracter l'intestin isolé du cobaye et n'a aucune action sur celui du rat. Notons ici que l'histamine a peu d'effet sur le rat et la souris, tout comme les venins (au point de vue des actions que nous envisageons ici).

En 1936, KONISI a étudié le venin de la scolopendre et a abouti à des conclusions identiques à celle de NAGAMITU sur le venin d'abeille. Le venin de la scolopendre contient une substance qui dans l'électrodialyse va à la cathode et dont toutes les propriétés chimiques et biologiques sont identiques à celles de

l'histamine : elle donne une réaction colorée avec l'acide sulfanilique (réaction de PAULY), elle détermine une réaction cutanée identique à celle de l'histamine (réaction de LEWIS). Elle fait contracter l'intestin de cobaye, elle détermine une hypotension chez le chat et enfin elle est attaquée par l'histaminase.

Des recherches semblables n'ont pas été faites, à notre connaissance, sur les venins de serpent, dont le mode d'action est peut-être différent, ainsi que nous le verrons au chapitre suivant.

Par contre, dans un travail récent, UNGAR et PARROT ont extrait des tentacules d'actinie une substance se comportant comme de l'histamine. Les auteurs pensent que cette substance représente l'agent urticant des coelentérés.

CHAPITRE VI

MISE EN LIBERTE DE SUBSTANCES HISTAMINOIDES PAR LES VENINS

En 1927, LEWIS a montré que tout traumatisme cellulaire met en liberté des substances semblables à l'histamine (substance H). Cette hypothèse a été confirmée par de nombreux auteurs, en particulier par DALE.

Etant donné que l'action des venins ressemble à celle de l'histamine et que d'autre part les cytolysines des venins déterminent des traumatismes cellulaires importantes, nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que ces derniers mettent en liberté dans l'organisme de l'histamine (KELLAWAY; ESSEX et MARKOWITZ; KELLAWAY et LE MESURIER, etc.).

Tout récemment, les expériences de FELDBERG et KELLAWAY ont pu fournir la démonstration complète de cette hypothèse. Voici les détails des expériences de ces auteurs :

En perfusant le poumon isolé du cobaye ou du chat par le venin de cobra (*Naia naia*), de crotale (*Crotalos atrox*) ou d'un serpent australien (*Denisonia superba*), les auteurs ont pu mettre en évidence la mise

en liberté de l'histamine dans le parenchyme pulmonaire.

Il ne semble pas se former de l'histamine sous l'influence du venin, c'est l'histamine préexistante dans les tissus qui se libère et qui se trouve versée dans la circulation. Il semble que des administrations successives de plusieurs doses de venin sont capables de vider littéralement les poumons de leur contenu en histamine.

Les auteurs pensent que ce sont les lésions que l'on trouve dans les poumons au cours de l'envenimation qui sont responsables de la mise en liberté d'histamine. D'ailleurs, par une sorte de cercle vicieux, l'histamine ainsi libérée agit à son tour sur le tissu pulmonaire et détermine de nouvelles lésions.

D'ailleurs les poumons ne sont pas les seuls organes qui mettent en liberté de l'histamine sous l'influence des venins de serpent. Le foie de chien perfusé est également capable de perdre son histamine dans ces conditions.

La simple application du venin de cobra ou de crocodile sur l'intestin isolé du cobaye démontre que le venin libère dans ce fragment d'organe de l'histamine. En effet, les deux ou trois premières applications déterminent des contractions, puis l'effet s'épuise et l'intestin devient insensible au venin. Les essais pharmacologiques ont montré que la contraction consécutive à l'application du venin est due en réalité à de l'histamine libérée dans le tissu intestinal.

Ainsi donc, à la lumière des expériences que nous

venons de résumer, on peut admettre que certains venins agissent au moins en partie en libérant dans l'organisme de l'histamine ou une substance très voisine. Désormais, leurs manifestations seront empruntées à celles de l'intoxication histaminique.

Notons ici que ce phénomène est identique à ce qui se passe dans le choc anaphylactique, dans le choc peptonique, les chocs sériques et médicamenteux, etc. Ces récentes expériences vérifient donc l'hypothèse d'Arthus selon laquelle l'envenimation présenterait un certain nombre d'analogies avec l'anaphylaxie.

CHAPITRE VII

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES

Nous avons vu dans les chapitres précédents un certain nombre de faits qui vont nous permettre de formuler maintenant notre hypothèse. Ces faits sont les suivants :

a) La plupart des venins déterminent localement des lésions congestives, œdémateuses ou hémorragiques pouvant aboutir à la nécrose. Or, les travaux de Th. LEWIS ont montré que l'histamine, injectée dans le derme ou libérée au sein des tissus cutanés, est capable de déterminer des lésions exactement semblables.

b) La grande majorité des venins donne naissance à des symptômes généraux de choc : hypotension, collapsus, vomissements, et à des lésions hémorragiques ou œdémateuses des viscères. C'est surtout l'étude expérimentale qui permet de mettre en évidence ces faits car chez l'homme, ces manifestations n'existent que dans les cas graves.

c) Certains venins contiennent une substance dont les propriétés sont superposables à celles de l'histamine.

a) D'autres venins sont capables de libérer dans certains tissus de très grandes quantités d'histamine lorsque le venin passe dans leur circulation.

A la suite de ces faits, on pouvait se demander à juste titre si certains venins ne devaient pas une partie au moins de leur toxicité soit à la présence de l'histamine soit à leur pouvoir de libérer cette substance. Une telle hypothèse avait déjà été émise par KELLAWAY et LE MESURIER et a été confirmée par les travaux de FELDBERG et KELLAWAY, résumés au chapitre précédent.

Il nous semble que l'on peut aller plus loin d'un autre point de vue. On sait en effet que l'histamine est employée depuis quelques années en thérapeutique. Or, les indications de cette méthode sont exactement les mêmes que celles du venin d'abeille ou de serpent. Ce sont avant tout les syndromes douloureux, algies, douleurs musculaires ou articulaires, rhumatismes chroniques, etc.

Le principe de cette thérapeutique semble être le fait que des injections de petite dose d'histamine désensibilisent à l'action des fortes doses qui pourraient être libérées dans l'organisme. Cette désensibilisation ou plutôt cette accoutumance, démontrée par KARADY, permet donc de préconiser les petites doses d'histamine dans tous les cas où l'on suppose que les manifestations pathologiques sont dues à l'action de l'histamine libérée dans l'organisme. C'est ainsi que l'histamine a été préconisée dans l'urticaire (FIESSINGER et GAJDOS).

On peut se demander alors si, par des petites doses d'histamine on n'arriverait pas à créer une accoutumance à l'action de certains venins. Nous n'avons aujourd'hui aucune preuve en faveur d'une telle hypothèse, sinon la logique qui découle des quelques faits que nous avons résumés dans ce travail.

CONCLUSIONS

1° Presque tous les venins, qu'ils soient inoculés par une piqûre d'insecte, une morsure de serpent ou par le simple contact de certains animaux, déterminent un syndrome local toujours semblable, mais d'intensité variable. Ce syndrome local peut aller de la papule urticarienne jusqu'à la nécrose; en passant par l'infiltration œdémateuse et la suffusion hémorragique.

2° Au point de vue de leurs effets généraux, les venins ont des propriétés plus variés. Un grand nombre d'entre eux réalisent cependant souvent un aspect clinique de choc, avec hypotension artérielle, collapsus cardio-vasculaire, vomissements, etc. Ces venins là déterminent également dans les cas graves des lésions hémorragiques et œdémateuses des divers viscères, en particulier du poumon et du tube digestif. Les recherches expérimentales confirment pleinement à cet égard les données de la clinique et de l'anatomie pathologique humaines.

3° Un certain nombre de venins sont employés en thérapeutique. Les animaux venimeux jouissaient d'une grande faveur dans la pharmacopée ancienne. Actuellement, les venins de l'abeille et de quelques ser-

pents (Cobra, Crotale, Vipère, etc.) sont employés dans des syndromes douloureux, des hémorragies et des spasmes vasculaires.

4° Les venins sont des substances extrêmement complexes et, à défaut d'une analyse chimique, leur constituants ont pu être dissociés d'après leurs actions biologiques. Tout récemment, on a montré que certains venins, en particulier celui de l'abeille, de la scolopendre et les substances urticantes des coélentérés contiennent de l'histamine.

5° Dans d'autres cas, comme celui du cobra, du crotale et d'autres serpents, le venin semble être capable de mettre en liberté de l'histamine dans l'organisme des animaux envenimés.

6° En se basant sur ces faits, sur l'analogie de l'intoxication histaminique avec le tableau clinique déterminé par certains venins et sur les propriétés thérapeutiques semblables des venins d'une part de l'histamine d'autre part, nous avons émis l'hypothèse que certaines actions toxiques et médicamenteuses des venins sont dues à leur teneur en histamine ou à leur pouvoir de libérer ce corps dans l'organisme.

Vu : Le Président de la Thèse.
LOEPER.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, t. 82, p. 414.
- BEERENS et CUYPERS. — *Bruxelles Méd.*, 12 mai 1935.
- BOUCHE et HUSTIN. — Chocs thérapeutiques contre chocs morbides. Paris, 1922.
- CALMETTE. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1897, t. II, p. 214.
- CALMETTE, SAENZ et COSTIL. — *C. R. Acad. Sc.*, 17 juillet 1933.
- DALE. — *Brit. Med. Journ.*, 1934, p. 835.
- DUJARRIC DE LARIVIÈRE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1915, t. 78, p. 596.
- ESSEX et MARKOWITZ. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1930, t. 92, p. 705.
- FELDBERG et KELLAWAY. — *Journ. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 257.
- FIESSINGER et GAJDOS. — L'urticaire et l'histamine, Paris, 1938.
- GAUTRELET et HALPERN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 942.
- INGRAM et MUSGRAVE. — *Med. Journ. Australia*, 1^{er} juillet 1933.
- KAUFMANN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1896, t. 48, p. 860.
- KELLAWAY et LE MESURIER. — *Austral. Journ. exp. Biol.*, 1936, t. 14, p. 57.
- KONISI. — Okayama-Igakkai-Zesshi, 1936, t. 48, p. 1309.
- KORESSIOS. — Le venin de cobra. Paris, 1935.
- LAIGNEL-LAVASTINE et KORESSIOS. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 mars 1934.
- LANGER. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1897, t. 38, p. 381.
- LEWIS. — Blood vessels of the human skin and their sponges. Londres, 1927.
- MONELAESSER et TAGUET. — *Bull. Acad. Méd.*, 14 mars 1933.
- NAGAMITU. — *Okoyama Igakkai Zesshi*, 1935, t. 47, p. 3005.
- PERRIN et CUENOT. — *Rev. Méd. de l'Est*, 1^{er} avril 1933.

PHISALIX. — Animaux venimeux et venins. Paris, 1922.

PICK et GOLDBERGER. — *Amer. Journ. Obstetrics and Gynec.*
Juin 1933.

RAVINA et LYON. — *Presse Méd.*, 23 déc. 1933.

SCHREIBER. — *Presse Méd.*, 30 déc. 1933.

UNGAR et PARROT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 1156.

VIAUD-GRAND-MARAIS. — *Journ. Méd. de l'Ouest*, 1880, t. 14,
p. 34.

WEISMANN-NETTER. — *Presse Méd.*, 24 février 1934.

